



# TERAPIA ALTERNATIVA PARA LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES CON ANSIEDAD Y/O DEPRESIÓN

ALTERNATIVE THERAPY TO GASTROESOPHAGEAL  
REFLUX DISEASE IN PATIENTS WITH ANXIETY AND/OR  
DEPRESSION

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario en Cuidados de la Salud  
Universidad de Cantabria  
Septiembre 2021

MÓNICA MORÁN CAMPO  
Tutor: José María Castillo Oti

## ÍNDICE GENERAL

<b>Índice de abreviaturas</b>	3
<b>Índice de tablas</b>	4
<b>Resumen</b>	5
<b>Abstract</b>	6
<b>1. Introducción</b>	
1.1 Antecedentes y estado actual del tema	7
1.1.1 Definición	7
1.1.2 Prevalencia	7
1.1.3 Sintomatología y clasificación	7
1.1.4 Diagnóstico	8
1.1.5 Tratamiento	9
1.1.6 Efectos secundarios del tratamiento	10
1.1.7 Factores de riesgo	13
1.1.8 Asociación entre ERGE y ansiedad y/o depresión	14
1.2 Justificación	17
<b>2. Hipótesis y objetivos</b>	
2.1 Hipótesis de investigación	18
2.2 Objetivos	18
2.2.1 Objetivo principal	18
2.2.2 Objetivos secundarios	18

<b>3. Metodología</b>	
3.1 Diseño general del estudio	19
3.2 Sujetos a estudio	19
3.2.2 Tamaño muestral	20
3.3 Variables a estudio	21
3.4 Recogida y análisis de datos	22
3.4.1 Procedimiento de recogida de datos	22
3.5 Análisis estadístico	26
3.6 Limitaciones del estudio	26
<b>4. Plan de trabajo y cronograma</b>	
4.1 Etapas del estudio	27
4.2 Distribución de tareas del equipo investigador	28
4.3 Recursos materiales necesarios	29
<b>5. Consideraciones éticas</b>	30
<b>6. Bibliografía</b>	31
<b>7. Anexos</b>	
7.1 I: Consentimiento informado	37
7.2 II: Hoja de información al paciente	38
7.3 III: Cuestionario GSFQ	40
7.4 IV: Cuestionario de Beck	41
7.5 V: Cuestionario de Zung	42
7.6 VI: Escala de Graffar	43

**Índice de abreviaturas**

AP: Atención Primaria

CD: *Clostridium difficile*

CI: Consentimiento informado

EEA: Esofagitis erosiva asintomática

EEL: Esfínter esofágico inferior

ER: Esofagitis por reflujo

ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico

ERNE: Enfermedad por reflujo no erosivo

GSFQ: *Gastrointestinal Short Form Questionnaire*

HP: *Helicobacter pylori*

HPA: Eje hipotalámico pituitario adrenal

H2RA: Antagonistas de los receptores de H2

IC: Intervalo de Confianza

IMC: Índice de masa corporal

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

RR: Riesgo relativo

SNA: Sistema nervioso autónomo

SNC: Sistema nervioso central

SNE: Sistema nervioso entérico

VS: *versus*

**Índice de tablas**

Tabla 1: Cronograma de trabajo

Tabla 2: Distribución de tareas del equipo investigador

## Resumen

El conocimiento más a fondo de la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), permite contemplar la existencia de factores de riesgo que hasta ahora no habían sido considerados como tal, como son la ansiedad y la depresión. El control óptimo de los síntomas de ansiedad y/o depresión podría ser una alternativa al uso crónico de los inhibidores de la bomba de protones (IBP).

### Objetivo principal:

Analizar la efectividad del control óptimo de síntomas de ansiedad y depresión, sobre la retirada de IBP en pacientes con ERGE, que previamente no habían sido diagnósticos ni tratados de ansiedad y/o depresión.

### Metodología:

Con el fin de lograr los objetivos y contenido expuestos, se propone la realización de un ensayo clínico, multicéntrico de un solo brazo.

Se captarán 50 pacientes diagnosticados de ERGE en tratamiento con IBP de al menos 3 meses o con sintomatología compatible, a través del cuestionario Gastrointestinal Short Form Questionnaire (GSFQ), que acudan a las consultas de atención primaria (AP) de cuatro Centros de Salud, escogidos al azar, del Área Sanitaria I de Salud de Santander. Se evaluará, su estado de ansiedad mediante el test de Autoevaluación de Beck y depresión mediante el Test de Autoevaluación de Zung. Los pacientes que den positivo en ansiedad y/o depresión y se decida tratamiento, serán incluidos en el estudio.

Tras tres meses tratados con IBP contra la ERGE y el tratamiento considerado por el facultativo contra la ansiedad y/o depresión, se reevaluará al paciente facilitándole nuevamente los cuestionarios y, si la sintomatología de ERGE está controlada, se retirarán los IBP, manteniendo otros tres meses el tratamiento contra la ansiedad y/o depresión. A los seis meses de la consulta basal se realizará una nueva evaluación del control de síntomas. Posteriormente se analizarán los datos obtenidos tomando como variable resultado la puntuación obtenida en el cuestionario GSFQ.

Palabras clave: Reflujo gastroesofágico, inhibidores de la bomba de protones, ansiedad, depresión, atención primaria.

## **Abstract**

The more in-depth knowledge of the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) allows us to contemplate the existence of risk factors that until now hadn't been considered as such, such as anxiety and depression. Optimal control of symptoms of anxiety and/or depression could be an alternative to chronic use of proton pump inhibitors (PPIs).

### Main objective:

To analyze the effectiveness of optimal control of symptoms of anxiety and depression, on the withdrawal of PPIs in patients with GERD, who had not previously been diagnosed or treated for anxiety and /or depression.

### Methodology:

In order to achieve the objectives and content outlined above, it is proposed to conduct a single-arm, multicenter clinical trial.

50 patients diagnosed with GERD will be captured in treatment with PPIs of at least 3 months or with compatible symptomatology, through the questionnaire Gastrointestinal Short Form Questionnaire (GSFQ) who attend the primary care (PA) consultations of four Health Centers, chosen at random, of the Health Area I of Santander and their state of anxiety. Will be evaluated through the Beck Self-Assessment test and depression through the Zung Self-Assessment Test. Patients who test positive for anxiety and/or depression and treatment is decided will be included in the study.

After three months treated against GERD and anxiety and/or depression, the PPIs will be removed and the symptomatology will be reassessed, again facilitating the questionnaires. Three months after the withdrawal of PPIs again, the clinical improvement of GERD and anxiety and/or depression will be evaluated.

Keywords: Gastroesophageal reflux, proton pump inhibitors, anxiety, depression, primary health care.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

#### 1.1.1 Definición

En las últimas décadas la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) ha sido descrita de diversas formas, causando desconciertos y polémicas. Han tenido lugar varios acuerdos, fundados en evidencias, para lograr una definición operativa, siendo el último en el año 2006 en Montreal, donde se estableció por consenso, que la ERGE es la patología que se produce por el movimiento retrogrado del contenido del estómago al esófago, la cavidad oral, incluyendo la laringe, o los pulmones, causando síntomas incómodos y/o complicaciones.<sup>(1)</sup> Esta enfermedad, constituye, la enfermedad esofágica más común y con mayor persistencia de síntomas clínicos del sistema digestivo<sup>(2)</sup>.

Durante muchos años la ERGE se ha considerado el punto de partida de los síntomas leves de reflujo, y en última instancia, de las lesiones esofágicas. Desde este punto de vista, debe interpretarse que la enfermedad empeora con el tiempo, los síntomas se agravan y provocan diversas complicaciones, donde el paciente finalmente requiere de tratamientos complejos <sup>(2)</sup>.

#### 1.1.2 Prevalencia

La prevalencia de ERGE es difícil de considerar debido a la ausencia de una prueba diagnóstica referente <sup>(3)</sup>. En la población, fue estimada en base a la presencia de síntomas típicos (pirosis y regurgitación) afectando al 10-20% de los adultos en los países occidentales y alrededor del 5% de los adultos en Asia, siendo muy por debajo a la de Europa y América del Norte <sup>(1,4)</sup>.

#### 1.1.3 Sintomatología y clasificación

Los síntomas se subdividen en:

1. Síntomas típicos o esofágicos:



- a. Pirosis: sensación de ardor o quemazón que asciende desde el epigastrio hasta el cuello, por la zona retroesternal, con intensidad y duración variable.
  - b. Regurgitación: retorno, sin esfuerzo, del contenido gástrico al esófago y con frecuencia, a la boca.
  - c. Disfagia: sensación de dificultad al paso de los alimentos a través del esófago
  - d. Eructo fácil: expulsión de gas procedente del estómago, por un aumento del aire deglutido debido al aumento de salivación para intentar neutralizar el ácido que refluye <sup>(1,3)</sup>.
2. Síntomas atípicos o extraesofágicos:
- a. Tos crónica
  - b. Asma
  - c. Laringitis crónica <sup>(1,3)</sup>.

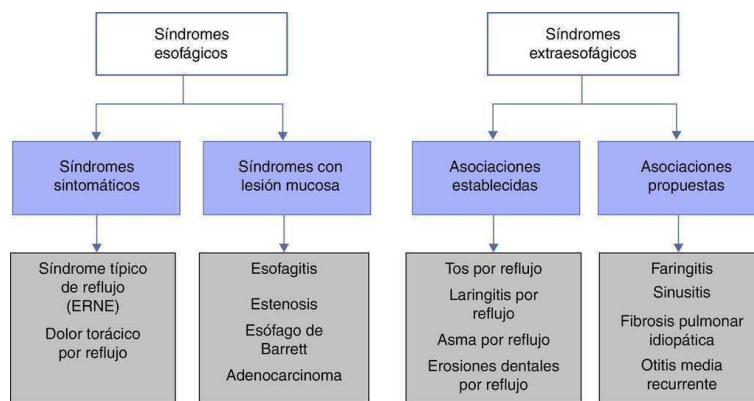


Figura 1: Clasificación de Montreal para la ERGE. (Tomada de Vakil *et al* 2006) <sup>(5)</sup>

#### 1.1.4 Diagnóstico

Existen tres procedimientos comunes para el diagnóstico de la ERGE:

- a) El primero y más común usado en el ámbito de la atención primaria, se centra en la sintomatología referida por el paciente, considerándose que, cuando la pirosis y la regurgitación son los principales síntomas, la probabilidad de que el paciente presente reflujo gastroesofágico es de aproximadamente el 70%, suficiente para iniciar tratamiento farmacológico <sup>(5,6)</sup>.

- b) Si los síntomas son de larga evolución, recurrentes o se asocian a síntomas alarmantes, se solicita una endoscopia, la cual nos permite comprobar si hay erosiones en la mucosa o cualquier otro tipo de complicación.
- c) Por último, se podría realizar una pHmetría de 24 horas, que nos permite medir el tiempo que el esófago permanece expuesto a los efectos del ácido <sup>(6)</sup>.

### 1.1.5 Tratamiento

Aproximadamente, el 25% de los adultos experimentan de forma regular acidez estomacal y a la mayoría se les trata de forma empírica. En una revisión bibliográfica que tuvo lugar en 2010, se comparaba la eficacia a corto plazo del uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP), antagonistas de los receptores H2 (H2RA) y procinéticos, en adultos con ERGE, tratados empíricamente y en aquellos con ERGE sin signos a nivel endoscópico (ERNE). Se incluyeron treinta y dos ensayos (9738 participantes): quince en el grupo de tratamiento empírico, trece en el grupo de ERNE y cuatro en ambos. En el tratamiento empírico de la ERGE, el riesgo relativo (RR) de remisión de la acidez en los ensayos controlados con placebo para IBP fue de 0,37 (dos ensayos con intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,32 a 0,44), de los H2RA: 0,77 (dos ensayos con IC del 95%: 0,60 a 0,99) y de procinéticos: 0,86 (un ensayo con IC del 95%: 0,73 a 1,01). En una comparación directa, los IBP fueron más efectivos que los H2RA (siete ensayos, RR: 0,66, IC 95%: 0,60 a 0,73) y los procinéticos (dos ensayos, RR: 0,53, IC DEL 95%: 0,32 A 0,87). En el tratamiento de la ERNE, el RR para la remisión de la acidez para el IBP (*versus*) vs placebo fue de 0,73 (ocho ensayos, IC del 95%: 0,67 a 0,78) y para los H2RA vs placebo fue de 0,84 (dos ensayos, IC del 95%: 0,74 a 0,95). El RR para el IBP vs H2RA fue de 0,78 (tres ensayos, IC del 95%: 0,62 a 0,97) y para el IBP vs procinético de 0,72 (un ensayo, IC del 95%: 0,56 a 0,92) <sup>(7)</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, son los IBP considerados el pilar del tratamiento de la ERGE. No obstante, cada vez están más presentes entre los pacientes y los médicos la existencia de los efectos secundarios de tales medicamentos <sup>(8)</sup>.

Los IBP constituyen un grupo de fármacos utilizados para inhibir la secreción ácida. Por ser considerados agentes gastroprotectores, su consumo se ha disparado en todo el mundo, siendo, los fármacos más consumidos por la población. Actúan inhibiendo de manera

irreversible la enzima H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Se trata del fármaco más prescrito y utilizado, siendo el omeprazol el fármaco estrella (75% de IBP prescritos) desde su aparición en 1989, aunque existen otros IBP que se emplean como lansoprazol y pantoprazol <sup>(9-11)</sup>.

A lo largo de los años, el consumo de IBP ha crecido de forma exponencial, por lo que se han convertido en uno de los medicamentos más vendidos, <sup>(9)</sup> no solo en España, sino también en el mundo. Galmiche ya predijo en el año 1995, que la eficacia de estos fármacos conduciría a la dependencia, y una vez probados, sería difícil dejarlos<sup>(12)</sup>. Los últimos datos de prescripción proporcionados por el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social correspondan a 2017 y se incluyen en el informe anual del Sistema Nacional de Salud, publicado en Diciembre de 2019. Dicho informe muestra que los IBP siguen ocupando el primer lugar de consumo nacional, con un total de 66.6 millones de envases vendidos, suponiendo un total del 7.1% de medicamentos vendidos en España y un gasto anual de 393 millones de euros convirtiéndose en el fármaco con mayor ratio de dosis por habitante y día <sup>(13)</sup>.

Todo esto nos muestra una idea de la posible repercusión y los efectos adversos de estos medicamentos en la población si no existe una prescripción adecuada, ya que se estima que el 50% de los pacientes que toman IBP lo hacen sin una correcta indicación <sup>(12)</sup>.

#### 1.1.6 Efectos secundarios del tratamiento

Basados en estos 30 años de experiencia, los IBP son medicamentos muy seguros, pero no están exentos de efectos secundarios, pudiendo distinguirse por su aparición a corto o a largo plazo <sup>(11)</sup>.

Sus reacciones adversas más frecuentes a corto plazo son:

Insomnio, cefalea, somnolencia, parestesia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, flatulencia, náuseas, vómitos, dermatitis, erupción cutánea, urticaria, picor, malestar generalizado, pérdida de cabello, edema generalizado <sup>(12)</sup>.

Sin embargo, lo realmente preocupante son los efectos adversos que, a largo plazo, son potencialmente más graves. Los más considerados son:

1. Aparición de pólipos de glándulas fúndicas: se trata de pólipos benignos que están presentes en el 2% de la población. En un estudio de carácter retrospectivo, de 599

pacientes, se demostró una asociación entre el consumo de IBP durante más de un año y el aumento de estos pólipos, pero no se conoce su verdadera asociación <sup>(14)</sup>.

2. Riesgo de cáncer gástrico: el desarrollo de gastritis atrófica e hipergastrinemia está relacionado con el consumo a largo plazo de los IBP, especialmente en aquellos pacientes que padecen *Helicobacter pylori* (HP). Diversos estudios realizados en animales han asociado la atrofia gástrica, la hipergastrinemia y el desarrollo de tumores de células enterocromafines tras producirse una inhibición ácida gástrica profunda<sup>(12)</sup>, aunque si bien es cierto, que el estudio COMPASS, en el cual se hizo un seguimiento de pacientes que consumían IBP frente aquellos que no, no mostró diferencias significativas respecto a la incidencia de cáncer gástrico entre ambos grupos. En consecuencia, podemos concluir que existe una duda razonable en cuanto a una posible asociación <sup>(15)</sup>.

3. Déficit de Vitamina B12: la supresión de la producción de ácido gástrico o también conocido como aclorhidria, cuyo efecto es producido por los IBP, puede reducir la absorción de vitamina B12, especialmente en pacientes de edad avanzada y tratamientos duraderos. Pero se precisa de más estudios que respalden esta asociación <sup>(12)</sup>.

4. Riesgo de desarrollo de demencia y enfermedad de Alzheimer: en dos estudios de cohortes realizados en América y Alemania, los autores obtuvieron una mayor frecuencia de demencias en aquellos pacientes consumidores de IBP a largo plazo <sup>(16,17)</sup>, aunque, por otro lado, también se relacionó con el déficit de vitamina B12, por lo que hay que interpretar los datos cautelosamente <sup>(18)</sup>.

5. Déficit de magnesio: la modificación del pH produce variaciones en el transporte del magnesio, produciendo una hipomagnesemia, lo que aumenta el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y osteoporosis <sup>(12)</sup>.

6. Riesgo de fracturas óseas: la relación entre un mayor riesgo de fractura y el consumo de IBP es compleja. En 2006, un estudio que tuvo lugar en Reino Unido concluyó que el riesgo de fractura de cadera era significativamente más alto entre la población que consumía IBP, y cuyo riesgo aumentaba de forma proporcional con la duración y con la dosis <sup>(19)</sup>. Un segundo estudio, en esta ocasión, en Boston, mostró la relación entre fracturas no espinales y el consumo prolongado de IBP en personas de edad avanzada, con bajo consumo de calcio. Todo ello puede deberse a que la presencia de una pH elevado dificulta la absorción de calcio y vitamina B12, ya mencionado anteriormente, dando como resultado una

disminución de la densidad mineral ósea. La Agencia de Alimentos y medicamentos, anunció un posible mayor riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral con el uso de IBP (11, 20-22).

7. Aumento de riesgo de infección por *clostridium difficile* (CD) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC): el aumento del pH gástrico asociado con la toma de IBP puede provocar cambios en la flora intestinal y la colonización de bacterias patógenas, favoreciendo infecciones entéricas, especialmente aumentando el riesgo de infección y recurrencia de la misma por CD (23), aunque en el anteriormente citado estudio COMPASS, consiguió sólo cotejar un ascenso de infecciones entéricas diferentes al CD(15).

En el caso de la NAC, la reducción total del ácido producida por los IBP puede favorecer la colonización bacteriana traqueal a consecuencia de una microaspiración y afectar a las células del sistema inmune local. Una revisión sistemática de 33 estudios con 226.769 casos de NAC determinó que el uso de IBP de forma ambulatoria se relaciona con un riesgo 1.5 veces mayor de NAC, sobre todo los 30 primeros días de tratamiento, lo que conlleva a un incremento del riesgo de hospitalización (24).

8. Mayor riesgo de esofagitis candidiásica: los pacientes cuyo sistema inmune no se encuentra inmunodeprimido, desarrollaron más frecuentemente candidiasis esofágica y una mayor recurrencia de la infección. La supresión del ácido a cargo de los IBP es el principal mecanismo de producción de colonización de *Candida* orofaríngea y esofágica (25).

9. Peritonitis bacteriana espontánea del cirrótico: el mecanismo patológico que lo provoca es la translocación bacteriana. Las bacterias intestinales atraviesan la barrera de la mucosa intestinal e infectan los ganglios linfáticos mesentéricos, de allí al torrente sanguíneo y por último al líquido ascítico (26).

10. Riesgo de nefritis intersticial: aunque no está clara la asociación con la enfermedad renal crónica, se ha relatado el uso de IBP como fármacos involucrados en la aparición de nefritis intersticial. En un estudio retrospectivo, sobre pacientes con enfermedad renal en el que se evaluaron diversas variables, una de ellas fue el consumo de fármacos IBP, previo al diagnóstico de la patología renal, dicho consumo se asoció a un mayor riesgo de insuficiencia renal aguda y de enfermedad renal crónica, respecto a pacientes no expuestos a IBP (10,27).

11. Interacciones con el clopidogrel: algunos datos sugieren una disminución de la activación del clopidogrel cuando se usa de forma conjunta con el omeprazol, por una inhibición competitiva del citocromo P450 en el metabolismo hepático <sup>(12,28)</sup>.

12. Compromiso a la respuesta del tratamiento antirretroviral: entre el 20% y el 38% de los pacientes en tratamiento con retrovirales que lo combinan con IBP, puede tener consecuencias clínicas. La solubilidad de los antirretrovirales disminuye al aumentar el pH. Los estudios realizados han demostrado que la administración de omeprazol puede reducir significativamente (>75%) los valores plasmáticos de dichos fármacos, por lo que no se recomienda esta combinación <sup>(28-30)</sup>.

13. Reacciones idiosincrásicas: en casos aislados, puede darse:

- i) Síndrome febril agudo con leucocitosis con pantoprazol
- ii) Hipomagnesemias severas con signos y síntomas de tetania, arritmias y convulsiones con omeprazol.
- iii) Trombocitopenia severa transitoria con lansoprazol
- iv) Neutropenia y agranulocitosis al combinar omeprazol y clozapina
- v) Lupus eritematoso cutáneo <sup>(31-34)</sup>.

14. Otros efectos adversos descritos, aunque escasos, son la aparición de rabdomiólisis y miopatía por un proceso autoinmune, pérdida de audición y una asociación entre la colitis ulcerosa y el tratamiento con IBP, que ha tenido lugar en diversos estudios casos-control en Francia. Estos datos hay que tomarlos con medida precisando de más estudios que confirmen dichas asociaciones <sup>(35-37)</sup>.

Por último, dada la pandemia actual, cabe mencionar un estudio que ha tenido lugar en Corea, donde participaron 132.336 pacientes infectados por SARS-Cov2, de los cuáles, el 11% consumían de forma habitual IBP. Dicho estudio ha concluido, que los pacientes con COVID-19, que consumían IBP desarrollaron un peor curso clínico, aumentando el riesgo hasta en un 90%, sin que haya una relación que se pueda demostrar entre el riesgo de contraer la infección y el consumo de IBP <sup>(38)</sup>.

#### 1.1.7 Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados a la ERGE son:

- Hábito higiénico dietético: el consumo de ciertos alimentos con alto contenido en grasas saturadas, ciertos tipos de bebidas carbonatadas, y algunos medicamentos pueden debilitar el esfínter esofágico inferior (EEI) y afectar a su adecuado funcionamiento <sup>(3)</sup>.
- La obesidad androide aumenta la presión que se ejerce sobre el abdomen, lo que intensifica las manifestaciones clínicas de la ERGE <sup>(39)</sup>.
- El consumo de tabaco, se considera actualmente factor de riesgo. Existen diversos procesos patológicos en los que el tabaco pudiese provocar acidez estomacal como la disminución de la producción de saliva, provocando un retraso en el vaciamiento del estómago y por tanto un aumento del ácido estomacal <sup>(40)</sup>.
- El embarazo se considera otro de los factores de riesgo. El aumento de las hormonas de estrógeno y progesterona relaja el EEI, añadido a la presión que se produce sobre el abdomen <sup>(41)</sup>.
- El estrés emocional y la depresión es uno de los factores de riesgo establecidos recientemente por la literatura <sup>(40)</sup>. Ambas patologías pueden regular negativamente varias partes del sistema inmunitario, por influencias de los efectores principales, como son los neurotransmisores, neuropéptidos, neurohormonas y hormonas suprarrenales <sup>(42)</sup>.

#### 1.1.8 Asociación entre ERGE y Ansiedad y Depresión

Se ha establecido una estrecha relación entre el cerebro y el tracto gastrointestinal <sup>(43)</sup>, mediante una red neuroendocrina que permite la comunicación bidireccional entre el Sistema Nervioso Central (SNC) y el sistema nervioso entérico (SNE), llamado eje cerebro-intestino, el cual, se compone del SNC, SNE, sistema nervioso autónomo (SNA) y el eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA) <sup>(44)</sup>.

El estrés repercute en nuestro bienestar y salud, modificando el correcto funcionamiento del aparato digestivo, como consecuencia de la comunicación bidireccional. A pesar de que la causa se desconoce, el estrés, afecta a funciones gastrointestinales tales como motilidad, permeabilidad, sensibilidad visceral, secreciones y flujo sanguíneo, relacionándose con la aparición de reflujo gastroesofágico, úlceras pépticas e incluso intolerancia a ciertos alimentos <sup>(44)</sup>.

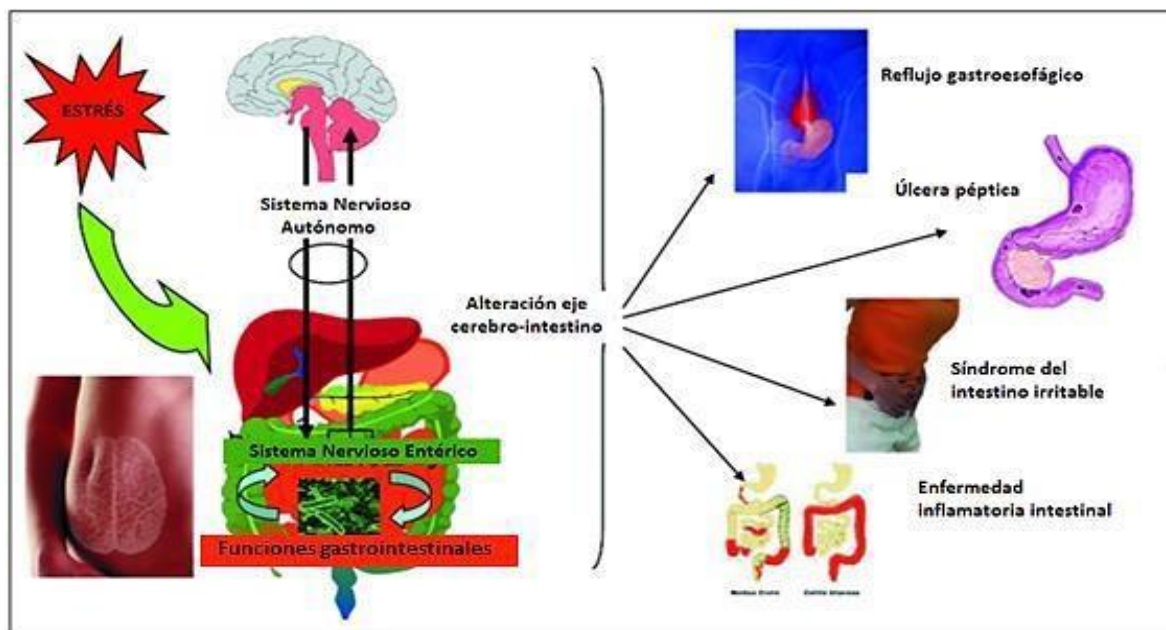


Figura 2: Consecuencias fisiopatológicas de la interrupción del eje cerebro-intestino (modificada de Konturek *et al.*, 2011) <sup>(44)</sup>

Para impedir las patologías gastrointestinales producidas por el estrés se han descrito varias terapias entre las que se encuentra la administración de fármacos cuya función es regular la disponibilidad de serotonina <sup>(44)</sup>.

Los estudios expuestos a continuación han demostrado que los factores psicológicos, especialmente la ansiedad y la depresión, juegan un papel importante en el desarrollo de la ERGE:

En el año 2007 se publicó un estudio poblacional, transversal, de casos y controles basado en dos encuestas de salud realizadas en el condado noruego de Nord-Trøndelag. En la primera se analizó los síntomas de ansiedad y/o depresión y en la segunda se analizaron los síntomas de reflujo. Participaron un total de 65.333 sujetos (el 70% de la población adulta del condado) de los cuales, 3.153 informaron de síntomas de reflujo severo, siendo los casos y 40.210 sujetos sin síntomas siendo los controles. Los sujetos que informaron de ansiedad sin depresión tuvieron un aumento de 3,2 veces riesgo de reflujo, aquellos con depresión sin ansiedad tuvieron un riesgo de 1,7 veces mayor y los sujetos con ambos tenían un riesgo 2,8 veces mayor en comparación con los controles. En conclusión, el estudio, indicó que la ansiedad y la depresión están fuertemente asociadas con los síntomas del reflujo <sup>(45)</sup>.



En otro estudio que tuvo lugar en 2014 en China, se analizó el papel de los factores psicológicos en la ERGE y su efecto sobre la calidad de vida, en un total de 279 pacientes con síntomas típicos y 100 controles sanos. Todos los participantes fueron evaluados con la Escala de Ansiedad de autoevaluación de Zung, la escala de depresión de autoevaluación de Zung y el cuestionario SF-36. En comparación con los controles sanos ( $34.70 \pm 8.00$ ), la puntuación para la escala de ansiedad en el grupo de enfermedad por reflujo no erosivo (ERNE) ( $48.27 \pm 10.34$ ) y en el grupo de esofagitis por reflujo (ER) ( $45.38 \pm 10.27$ ). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P < 0.001$ ). En comparación con los controles sanos ( $37.61 \pm 8.44$ ), las puntuaciones medias para la escala de depresión, fueron significativamente más altas, en el grupo ERNE ( $49.65 \pm 11.09$ ,  $P < 0.001$ ) y en el grupo de ER ( $46.76 \pm 11.83$ ,  $P < 0.001$ ). Concluyendo a raíz de los datos obtenidos que la ansiedad y la depresión pueden desempeñar un papel importante en la aparición de ERGE, especialmente la ERNE <sup>(46)</sup>.

En un estudio realizado, más recientemente, en la población coreana en el año 2018 mostró cómo los sujetos que padecían ERGE tanto erosiva como no erosiva, padecían niveles mayores de ansiedad y depresión que en los casos control. Se analizaron 19.099 sujetos: 16157 (84.6%), 176 (0.9%), 1398 (7.3%) y 1368 (7.2%) en los grupos control, ER, ERNE y esofagitis erosiva asintomática (EEA) respectivamente. El nivel de ansiedad fue significativamente mayor en el grupo ERNE ( $P < 0.001$ ) y en el grupo ER ( $P = 0.002$ ) que en el grupo control, mientras que en el grupo EEA no mostró diferencias significativas respecto al control. Respecto al nivel de depresión hubo una diferencia significativa entre el grupo ER y el control ( $P < 0.001$ ), el grupo ERNE y el control ( $P < 0.001$ ) y el grupo de EEA y el control ( $P = 0.001$ ). Aunque dicho estudio presentaba fortalezas, tales como el tamaño de la muestra y la presencia de un médico a la hora de rellenar los cuestionarios, tuvo varias limitaciones al tratarse de un estudio transversal, no pudiendo establecer relaciones causales entre factores psicológicos y síntomas de reflujo, carecer de datos sobre el tratamiento con ansiolíticos o antidepressivos y no incluyó a personas en tratamiento con IBP. En este caso, es difícil concluir definitivamente si la presencia de síntomas de reflujo está relacionada con la ansiedad y los síntomas depresivos <sup>(43)</sup>.

Estudios realizados previamente al expuesto anteriormente de 2018, ya habían examinado esta asociación, y habían informado que la ansiedad estaba estrechamente relacionada con la ERGE <sup>(40,47,48)</sup>, ya que, ciertas condiciones psicológicas puede promover

directamente el reflujo ácido al disminuir la presión del EEI, cambiar la motilidad esofágica o aumentar la secreción del ácido gástrico, siendo demostrado en animales como ratas sometidas a estrés psicológico, las cuáles mostraron alteración de las uniones del epitelio esofágico con el consiguiente debilitamiento y/o disminución de la función de barrera de la mucosa esofágica, aumentando así la vulnerabilidad al reflujo<sup>(49)</sup>.

## 1.2 JUSTIFICACIÓN

La literatura científica hasta ahora ha centrado su enfoque mayoritariamente en los factores de riesgo más conocidos para la ERGE, pero se ha visto, aunque en estudios escasos, como la patología psicológica tales como la ansiedad y la depresión podrían influir en su desarrollo.

En el año 2013, se realizó un estudio multicéntrico de un total de 96 pacientes, en el cual se administraba a cada paciente una combinación de dosis fija de amitriptilina 10mg y pantoprazol 40mg una vez al día durante 4 semanas y descubrieron que la combinación es efectiva y segura para el tratamiento en pacientes con ERGE con ansiedad coexistente. Se observó una reducción simultánea tanto de los síntomas de la ERGE como del trastorno de ansiedad. Los síntomas típicos como acidez y regurgitación se redujeron significativamente en un 64,96% y un 94,20% respectivamente. De forma similar, se obtuvo una mejora del 66,58% en la puntuación de ansiedad significativamente desde el inicio, y ningún paciente informó ningún efecto adverso al final del estudio<sup>(50)</sup>.

*El-Serag et al* llevó a cabo una revisión bibliográfica de diecinueve estudios en pacientes con ERGE en tratamiento con IBP. En los ensayos intervencionistas de AP no aleatorios, la prevalencia de la acidez y regurgitación persistente fue del 17% (6-28%) y 28% (26-30%) respectivamente. En ensayos aleatorios fue del 32% (25-39%) y 28% (26-30%) respectivamente. En AP observacional y los estudios comunitarios, el 45% (30-60%) de los pacientes informaron persistencia en los síntomas, siendo asociado a una disminución del bienestar físico y psicológico<sup>(51)</sup>.

Los resultados de estos estudios nos permiten plantearnos si el adecuado control de la ansiedad o depresión como factor de riesgo en pacientes con ERGE hacen innecesario el uso de otros tratamientos como los IBP.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 Hipótesis de investigación**

El control óptimo de síntomas de ansiedad y depresión posibilita la retirada de IBP en pacientes con ERGE, que previamente no habían sido diagnosticados ni tratados de ansiedad y/o depresión.

### **2.2 Objetivos**

#### **2.2.1 Objetivo Principal**

Analizar la efectividad del control óptimo de síntomas de ansiedad y depresión, sobre la retirada de IBP en pacientes con ERGE, que previamente no habían sido diagnósticos ni tratados de ansiedad y/o depresión.

#### **2.2.2 Objetivos Secundarios**

Determinar el porcentaje de pacientes con indicación de IBP que no habían sido diagnosticados de ansiedad y/o depresión, a través de los cuestionarios de Autoevaluación para la Ansiedad de Beck <sup>(52)</sup> y el cuestionario de autoevaluación para de Depresión de Zung <sup>(53)</sup>, respectivamente.

Determinar el control de síntomas de ERGE a través del cuestionario GSFQ <sup>(54,55)</sup> antes del inicio de tratamiento y control óptimo de síntomas y/o depresión.

Determinar el control de síntomas de ERGE a través del cuestionario GSFQ, tras el control óptimo de síntomas de ansiedad y/o depresión, pero antes de abandonar del tratamiento con IBP

Determinar el control de síntomas de ERGE a través del cuestionario GSFQ, tras el control óptimo de síntomas de ansiedad y/o depresión.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1. Diseño general del estudio**

El tipo de estudio propuesto es un ensayo clínico, multicéntrico, de un solo brazo, de veinte meses de duración.

Propone captar a pacientes con síntomas compatibles o diagnosticados de ERGE y, que, a su vez, sean diagnosticados de ansiedad y/o depresión.

Inicialmente serán tratados con IBP y ansiolíticos y/o antidepresivos, retirándose posteriormente, tras el control de los síntomas de ERGE, los IBP, manteniendo los ansiolíticos y/o antidepresivos para valorar el control de los síntomas de ERGE.

#### **3.2. Sujetos a estudio**

El ámbito de realización del estudio estará constituido por cuatro Centros de Salud de AP del Área Sanitaria I de Santander, escogidos al azar, con una población aproximada de 86.500 pacientes, según datos del Servicio Cántabro de Salud, dividiéndose de la siguiente forma:

Zona de Salud Dávila: 24.472 pacientes

Zona de Salud Vargas: 24.068 pacientes

Zona de Salud Alisal: 19.138 pacientes

Zona de Salud Centro: 18.794 pacientes

La población a estudio estará constituida por los pacientes que acudan con sintomatología compatible o diagnóstico de ERGE y en tratamiento con IBP, a las consultas de AP de los cuatro Centros de Salud, escogidos al azar, del Área Sanitaria I de Salud de Santander

A continuación, se exponen los criterios de inclusión y exclusión:

#### Criterios de inclusión:

1. Ser mayor de 18 años
2. Tener pautado como tratamiento habitual (al menos 3 meses) IBP por ERGE.

3. Participación voluntaria en el estudio y firma de consentimiento informado (C.I)  
(Anexo I)
4. Obtener un resultado positivo en el cribaje para ansiedad y/o depresión a  
determinar a través de los cuestionarios Beck y Zung respectivamente

Criterios de exclusión:

1. Ser menor de 18 años y mayor de 65 años
2. Indicación de IBP por otra patología diferente a la ERGE
3. Infección por *Helicobacter Pylori*
4. Diagnóstico de hernia de hiato, estenosis cardial y/o pilórica
5. Tener un diagnóstico activo de ansiedad y/o depresión, en tratamiento con  
antidepresivos y/o ansiolíticos en el momento de la consulta.
6. Ser bebedor severo
7. Paciente pluripatológico por definición.

3.2.2 Tamaño muestral

El GSFQ (Anexo III) se utilizará para establecer el grado de control clínico y Calidad de Vida de la ERGE de forma subjetiva por el propio paciente y será tratada como variable resultado principal del estudio. Se trata de un sencillo cuestionario de 6 preguntas del que se obtiene una puntuación con un mínimo de 0 (ausencia de reflujo) y un máximo de 30 puntos (afectación máxima por síntomas de reflujo). Se establece para el cálculo del tamaño muestral una diferencia mínima clínicamente relevante de 3 puntos <sup>(54,55)</sup>.

En base a esta diferencia mínima clínicamente relevante, y esperando una desviación estándar de 7,5 puntos en esta variable resultado principal (corresponde al rango dividido entre 4 asumiendo una distribución normal), se necesitaría un tamaño muestral de 50 participantes, para tener una potencia ( $1 - \beta$ ) del 80% para detectar como estadísticamente significativo una diferencia de medias de 3 puntos, asumiendo un coeficiente de correlación de al menos 0,50 entre el pre (uso de IBP) y el post (uso de IBP), en base a una T de Student para datos emparejados.

[Epidat 3.1] Tamaños de muestra y potencia para comparación de medias emparejadas

Desviación estándar esperada	
Población A:	7,500
Población B:	7,500
Diferencia de medias esperada:	3,000
Coef. de correlación entre A y B:	0,500
Nivel de confianza:	95,0%

Potencia (%)	Número de pares
-----	-----
80,0	50

### 3.3. Variables a estudio

1. Diagnóstico de ERGE: Puede ser dicotómica medida como presencia o ausencia de ERGE o cuantitativa discreta, medida en ambos casos con el cuestionarios GSFQ (Anexo III).
2. Presencia o ausencia de Ansiedad: puede ser dicotómica medida como presencia o ausencia de ansiedad o cuantitativa discreta medida en ambos casos con el cuestionario Escala de Autoevaluación de Beck (Anexo IV)
3. Presencia o ausencia de Depresión: puede ser dicotómica medida como presencia o ausencia de depresión o cuantitativa discreta medida en ambos casos con el cuestionario Escala de Autoevaluación para la depresión de Zung. (Anexo V).
4. Edad: cuantitativa continua, medida en años.
5. Género: cualitativa nominal dicotómica, definida como masculino (M) o femenino (F)
6. Nivel socioeconómico: cuantitativa discreta. Se medirá por la Escala de Graffar (Anexo VI). Se empleará la siguiente clasificación:
  - Entre 4 y 9 puntos: clase baja
  - Entre 10 y 12: clase media
  - Entre 13 y 20: clase alta.
7. Situación laboral: cualitativa nominal dicotómica, definida como activo (A), desempleado (D)

8. Ejercicio: realizar entre 150 y 300 minutos a la semana de ejercicio moderado, o de 75 a 150 minutos de ejercicio intenso, según la guía 2020 de la OMS sobre actividad física y sedentarismo. Variable dicotómica considerando sí o no.
9. Dieta equilibrada: considerando consumir cinco piezas de fruta y verdura al día, reducir consumo de azúcares al 10%, no consumir más del 30% de grasas y mantener el consumo de sal por debajo de 5 gramos diarios, según recomendaciones de la OMS. Variable dicotómica considerando sí o no.
10. Obesidad androide: se calculará el Índice de Masa Corporal (IMC) o índice de Quetelec. Cuantitativa continua. Relaciona peso y talla del paciente según la siguiente fórmula:  $[\text{Peso (Kg)}/\text{Talla}^2(\text{m})]$ . Se empleará la siguiente clasificación:  
  
Normopeso:  $\text{IMC} < 25$  Sobrepeso:  $\text{IMC} 25 - 29,9$   
  
Obesidad grado 1:  $\text{IMC} 30 - 34,9$   
  
Obesidad grado 2:  $\text{IMC} 35 - 39,9$   
  
Obesidad mórbida:  $\text{IMC} 40 - 49,9$   
  
Obesidad extrema:  $\text{IMC} > 50$
11. Fumador: cuantitativa discreta: número de cigarrillos que fuma al día
12. Embarazo: cualitativa nominal dicotómica: Sí (S) o No (N)

### **3.4. Recogida y análisis de datos**

#### 3.4.1. Procedimiento de recogida de datos.

La duración total de la investigación será de veinte meses.

Previo al inicio del proyecto tendrá lugar una reunión, en cada uno de los centros, con los facultativos y el personal de enfermería responsable de las consultas de AP de los Centros de Salud seleccionados, para explicarles en qué consiste el estudio, los objetivos del mismo y las fechas previstas del proyecto. Se solicitará su colaboración para informar e incentivar a sus pacientes en la participación de la investigación.

Se les facilitará las copias de:

- a) El cuestionario GSFQ
- b) Test de autoevaluación para de ansiedad de Beck
- c) Test de autoevaluación para la depresión de Zung
- d) CI
- e) Hoja de información al paciente

Se realizará una sesión teórico-práctica del manejo de los test y se les indicará tiempos estimados para cada uno, pudiendo valorar el número de pacientes a evaluar diariamente cada profesional.

Para llevar a cabo el trabajo de campo se realizarán tres consultas:

1. La consulta basal: todo paciente que acuda a su centro de salud con clínica compatible o diagnóstico ERGE y que cumpla criterios de inclusión, valorado previamente por el facultativo, pasará a la consulta del personal de enfermería y se le explicará detenidamente en qué consiste el proyecto y qué se espera conseguir del mismo. En caso de querer participar se le entregará la hoja de información y el CI, y se le realizará una entrevista para la obtención de los datos de las variables.

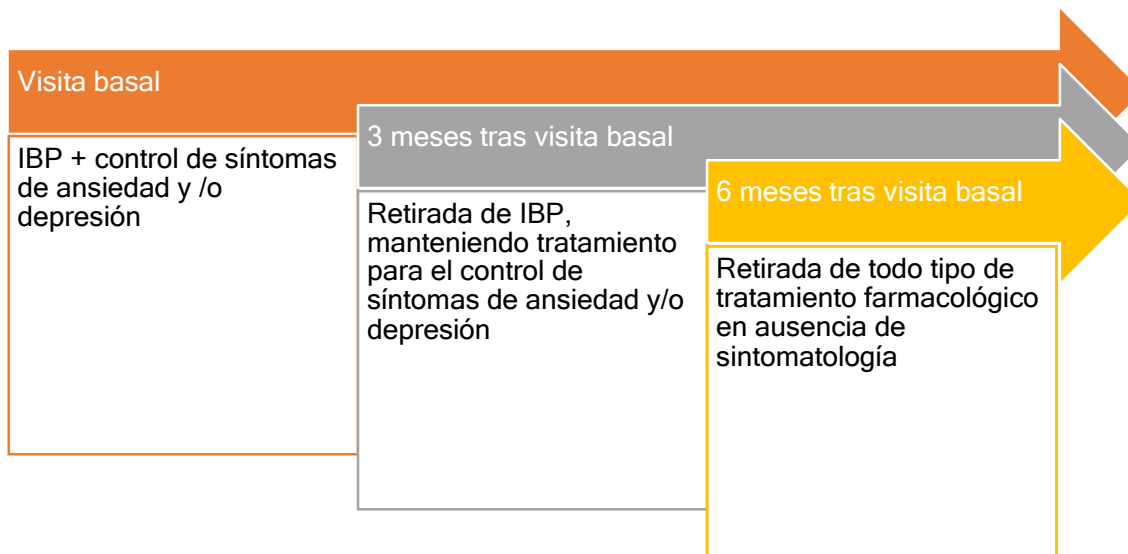
En la misma consulta basal, el personal de enfermería, le entregará el cuestionario GSFQ, Test de autoevaluación para la ansiedad de Beck y el test de autoevaluación para la depresión de Zung, y en caso de obtener un cribaje positivo para una u otra o las dos patologías, si el facultativo determina el tratamiento con ansiolíticos y/o antidepresivos durante un tiempo estimado de al menos tres meses desde la visita basal, el paciente será incluido en el estudio y será citado por el personal de enfermería tres meses después.

2. Segunda consulta: Transcurridos los tres meses desde la consulta basal, el personal de enfermería facilitará nuevamente los tres cuestionarios a rellenar por el paciente, y junto con el facultativo, se reevaluará la presencia o ausencia de sintomatología de ERGE. Si dichos síntomas han cedido, se retirará el IBP y se mantendrá durante tres meses más el tratamiento contra la ansiedad y/o depresión.

3. Tercera consulta: A los seis meses de la visita basal, el personal de enfermería, realizará nuevamente los tres cuestionarios a los pacientes y valorará la efectividad del tratamiento y la presencia o ausencia de sintomatología compatible con ERGE tras haber



retirado los IBP durante tres meses. También se evaluará el control de los síntomas de ansiedad o depresión tras 6 meses de tratamiento.



El cuestionario GSFAQ, sencillo de cumplimentar y está adaptado transculturalmente al Castellano (Anexo III). Se trata de un cuestionario específico desarrollado para valorar la frecuencia de los síntomas de la ERGE y su influencia en la calidad de vida. Está constituido por seis preguntas, cuatro de las cuales se contestan mediante una escala ordinal. Las cuatro primeras exploran la frecuencia de síntomas de la ERGE en los últimos siete días y una de ellas hace referencia a las limitaciones de la ERGE sobre la comida. Las dos últimas preguntas determinan el número de días de la semana anterior en los que los síntomas de la ERGE interfirieron en las actividades de la vida diaria y en el sueño el paciente. Los primeros 4 ítems se puntúan usando una escala Lickert (0 nunca, 4 todo el tiempo) y los dos últimos, asignando un punto a cada día o cada noche afectados. Se obtiene así una puntuación con un mínimo de 0 (ausencia de reflujo) y máximo de 30 puntos (afectación máxima por síntomas de reflujo).

El cuestionario Inventario de Ansiedad de Beck (Anexo IV), el cual, se trata de un instrumento de autoaplicación de 21 ítems diseñado para evaluar la gravedad de sintomatología depresiva en adultos. En cada uno de los ítems, el sujeto tiene que elegir, entre un conjunto de cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad, la frase que

mejor describe su estado durante las últimas dos semanas incluyendo el día en que completa el instrumento. En cuanto a la corrección, cada ítem se valor de 0 a 3 puntos, en función de la alternativa escogida y, tras sumar directamente la puntuación de cada ítem, se puede obtener una puntuación total que varía de 0 a 63. La clasificación para la interpretación de los resultados es la siguiente:

0-7: Ansiedad muy baja

8-15: Ansiedad leve

16-25: Ansiedad moderada

26-63: Ansiedad severa

El cuestionario Autoevaluación para la depresión de Zung (Anexo V), es asimismo una encuesta de autoaplicación, con 20 preguntas, elaboradas las diez primeras de forma positiva y las diez últimas de forma negativa. Cada pregunta se evalúa en una escala de 1 a 4, haciendo referencia a la periodicidad en la que se producen los síntomas y en función de la alternativa escogida, y tras sumar directamente la puntuación de cada pregunta, se puede obtener una puntuación total que varía de 20 a 80. La clasificación para la interpretación de los resultados es la siguiente:

25-49: rango normal

50-59: Ligeramente deprimido

60-69: Moderadamente deprimido

70 o más: severamente deprimido

Se considerará un resultado positivo una puntuación superior a 16-25 en el Inventario de Ansiedad de Beck, y una puntuación superior a 60-69 en la Autoevaluación para la depresión de Zung.

Los cuestionarios descritos con anterioridad serán realizados por cada paciente de forma individualizada y presencial, con una duración estimada de 25 minutos, tiempo necesario para leer y contestar detenidamente todas las preguntas formuladas en los cuestionarios.

### 3.5. Análisis estadístico

A nivel genérico, para las variables discretas se estimarán proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC95%) utilizando la prueba ji-cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o Test exacto de Fisher. Para las variables continuas se estimarán medias con su desviación estándar o medianas y rangos intercuartílicos en caso de distribuciones asimétricas. Se utilizarán los test de Student o ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con 2 niveles, o variables categóricas con más de dos niveles, respectivamente. Previamente se comprobará la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk, usando el test no paramétrico en caso de no normalidad.

De cara al cumplimiento del objetivo principal del estudio, se obtendrá la diferencia de medias en la puntuación en el GSFQ antes y después de la retirada de IBP, comparándose mediante la T de Student para datos emparejados. Se obtendrá la diferencia de medias ajustada por las principales variables potencialmente confundidoras, usando modelos de regresión lineal múltiple.

Se considerará un nivel de significación estadística de 0.05 y todas las pruebas serán bilaterales. El análisis estadístico se realizará empleando el programa SPSS Statistics for Windows, versión 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) y el programa Epidat 3.1.

### 3.6. Limitaciones del estudio

El concepto de ansiedad y depresión son constructos que se cuantifican a través de cuestionarios, por lo que, en la medida de lo posible y para evitar una alta variabilidad, un mismo evaluador hará todas las mediciones. Por este motivo se ha intentado que los resultados se recojan a través de cuestionarios, de modo por lo tanto estandarizado.

No obstante, el número de estudios que existe hoy en día es limitado, de hecho, la mayoría de la información recabada en algunos casos es de hace varios años.

#### **4. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA**

##### **4.1. Etapas del estudio.**

Fases 1 y 2. En los primeros tres meses, el proyecto se enviará al CEIC y a la Gerencia de Atención Primaria, para obtener los permisos necesarios. También se realizarán las 4 sesiones de formación del equipo investigador, concertándose una reunión en cada centro participante con el investigador principal.

Fase 3. A partir del cuarto mes comenzará la captación de pacientes, considerándose óptimo un tiempo de 6 meses, para conseguir que el tamaño muestral estimado haya superado la primera visita.

Fase 4. El seguimiento de pacientes comenzará desde el momento del diagnóstico y tratamiento hasta pasados los seis meses del último paciente incluido en el estudio.

Fase 5. La recogida de datos se solapará a medida que se hace el seguimiento de los pacientes hasta el mes dieciocho, respetando periodos vacacionales y necesidades de los centros de AP en que se trabajará. El investigador principal acudirá un día a la semana para recoger todos los cuestionarios realizados durante la semana en cada centro y en cada consulta; pudiendo ir cumplimentando la base de datos para posterior análisis.

Fase 6. Los meses 17 a 19 serán para finalizar la base de datos, su análisis e interpretación de los resultados obtenidos.

Fase 7. En el último mes se elaborará el informe final de datos y evaluará posibilidades de publicación.

TERAPIA ALTERNATIVA PARA LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO EN PACIENTES CON ANSIEDAD  
Y/O DEPRESIÓN

TAREAS	MESES																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Envío del proyecto al CEIC																				
Formación del equipo investigador																				
Captación de pacientes																				
Seguimiento de pacientes																				
Recogida de datos																				
Elaboración y análisis de los datos																				
Interpretación de los datos																				
Redacción del informe																				

Tabla 1

#### 4.2 Distribución de tareas del equipo investigador

Actividad	Lugar	Temas	Responsable
Formación del equipo investigador	Centro de Salud correspondiente		Investigador Principal
Visita basal	Consulta del personal de medicina y enfermería	-Diagnóstico y tratamiento (IBP + síntomas ansiedad y/o depresión) -Realización de cuestionarios: GSFQ AUTOEVALUACION BECK AUTOEVALUACION ZUNG	-Personal médico -Personal de enfermería
Tres meses tras la visita basal	Consulta del personal de medicina y enfermería	-Evaluar la retirada de IBP, si procede, en función de los resultados -Realización de cuestionarios: GSQFQ AUTOEVALUACIÓN BECK AUTOEVALUACION ZUNG	-Personal médico -Personal de enfermería

Seis meses tras la visita basal	Consulta del personal de medicina Consulta de enfermería	-Evaluar la retirada de todo tipo de tratamiento farmacológico, si procede, en función de los resultados. -Realización de cuestionarios: GSFQ AUTOEVALUACIÓN BECK AUTOEVALUACION ZUNG	Personal médico Personal de enfermería
Recogida de datos			Investigador principal
Nueves meses tras inclusión del último paciente		Elaboración y análisis de datos	Estadístico o evaluador
Últimos dos meses del proyecto		Interpretación y redacción del informe	Equipo investigador

Tabla 2

#### 4.3. Recursos materiales necesarios:

- Material Invariable: se tiene para el estudio un ordenador con acceso a internet, se precisarán también 200 ejemplares de cada uno de los test que se van a realizar y SPSS como programa estadístico.
- Material fungible: material de oficina: bolígrafos, carpetas, grapadoras, folios, pendrives.
- Apoyo externo: se precisará un profesional para el asesoramiento en el análisis estadístico de los datos.

## 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

En primer lugar, se informará de la realización del estudio al Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria. Respetando el cumplimiento de los cuatro principios de la bioética, se tendrá en cuenta el principio de autonomía de los participantes, con el CI y la hoja de información al paciente con el fin de decidir de forma voluntaria su participación en el mismo. De la misma forma, se les explicará verbalmente los objetivos del estudio, su consistencia, duración e intencionalidad del mismo. Continuando con el principio de justicia, los participantes serán seleccionados según los criterios de inclusión y exclusión explicados previamente dejando constancia que no participar en el estudio no alterará ni afectará a la fluidez de la relación entre profesional y paciente ni supondrá ningún perjuicio para el paciente.

Los investigadores participantes del proyecto se comprometerán a que todo dato clínico de uso en el estudio sea dissociado de sus datos de identificación personal asegurando el anonimato de dichos pacientes, respetando la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley Básica Reguladora de la Autonomía del paciente de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (Ley Orgánica 41/2001, de 14 de Noviembre), la Ley Reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes (Ley 3/2005, de 7 de Marzo, modificado de la Ley 3/2001 de 28 de Mayo), y el Real Decreto 29/2009 de 5 de Febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica.

Los datos serán tratados de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y con arreglo a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre y la Ley 7/2002, de 10 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de Cantabria.

Cabe resaltar que pueden abandonar el ensayo voluntariamente en el momento que lo deseen. Se respetarán los principios de beneficencia y no maleficencia actuando en función del mayor beneficio posible y procurando su bienestar.

## 6. BIBLIOGRAFIA

1. Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Acta Gastroenterol Latinoam*.2016;46(2):130-172.
2. Dután Ortiz FG, Lema Tixi CE, Vélez Vinueza VV, Padilla Manzano EP. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *RECIAMUC*.2019;3(2):572-596.
3. Marzo M, Alonso P, Bonfill X, Fernández M, Ferrándiz J, Martínez G, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). *Gastroenterol Hepatol*.2002;25(2):85-110.
4. Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*.2005;54(5):710-7.
5. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R, Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol*.2006;101(8):1900-20; quiz 1943.
6. Montoro MA, Alcedo J. Enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Rev Esp Enferm Dig*.2004;96(5):353-353.
7. Van Pinxteren B, Sigterman KE, Bonis P, Lau J, Numans ME. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*.2010;(11):CD002095.
8. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR 3rd, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population: GASTRO-OESOPHAGEAL REFLUX IN A SPANISH POPULATION. *Aliment Pharmacol Ther*.2004;19(1):95-105.
9. García de Paredes Esteban JC, Abdelkader Maanan M. Instituto Nacional de Gestión Sanitaria - Dirección Territorial de Ceuta. Protocolos Conjuntos de Atención Primaria - Atención especializada para el manejo de medicamentos nº 1 Vol. II Enero/Junio 2020. "Protocolo de uso racional de los inhibidores de la bomba de protones". Disponible en: [https://ingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2019/Protocolos\\_Conjuntos\\_2019.pdf](https://ingesa.sanidad.gob.es/bibliotecaPublicaciones/publicaciones/periodicasRevistas/docs/2019/Protocolos_Conjuntos_2019.pdf)



10. Brisebois S, Merati A, Giliberto JP. Proton pump inhibitors: Review of reported risks and controversies: Risks of Proton Pump Inhibitors. Laryngoscope Investig Otolaryngol.2018;3(6):457-62.
11. Iftikhar Ahmad AS, Syed Hasan AN. Proton pump inhibitors use; beware of side-effects. JPMA.2016; 66 (10): 1314-1318.
12. Gómez Rodríguez BJ, Casado Caballero FJ. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): hacia la prescripción racional. RAPD [Internet]. 2020 [Consultado 2 Feb 2021] Vol. 43. Nº6. Disponible en: <https://www.sapd.es/revista/2020/43/6/011>
13. García del Pozo J. Estudio de utilización de antiulcerosos en España (2000-2008). Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2009; 33(2): 4954. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/infMedic/docs/vol33\\_2\\_Antiulcerosos.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol33_2_Antiulcerosos.pdf)
14. Jalving M, Koornstra JJ, Wesseling J, Boezen HM, De Jong S, Kleibeuker JH. Increased risk of fundic gland polyps during long-term proton pump inhibitor therapy. Aliment Pharmacol Ther.2006;24:1341-1348.
15. Moayyedi P, Eikelboom JW, Bosch J, Connolly SJ, Dyal L, Shestakovska O, et al. Safety of Proton Pump Inhibitors Based on a Large, Multi-Year, Randomized Trial of Patients Receiving Rivaroxaban or Aspirin. Gastroenterology.2019; 157:682-691.e2.
16. Gomm W, Von Holt K, Thomé F, Broich K, Maier W, Fink A, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: A pharmacoepidemiological claims data analysis. JAMA Neurol.2016;73:410-416.
17. Welu J, Metzger J, Bebensee S, Ahrendt A, Vasek M. Proton pump inhibitor use and risk of dementia: Systematic review and meta-analysis. Fed Pract.2019;36(suppl 4):27-31.
18. Novotny M, Klimova B, Valis M. PPI long term use: Risk of neurological adverse events? Front Neurol.2019;10:1142.
19. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA.2006; 296: 2947-53.

20. Center for Drug Evaluation, Research. Possible increased risk of fractures with the use of PPIs [Internet]. Fda.gov. 2019 [cited 2021 Aug 9]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/postmarket-drug-safety-information-patients-and-providers/fda-drug-safety-communication-possible-increased-risk-fractures-hip-wrist-and-spine-use-proton-pump>
21. Mössner J. The indications, applications, and risks of proton pump inhibitors. Dtsch Arztebl Int.2016;113(27-28):477-83.
22. Wang L, Li M, Cao Y, Han Z, Wang X, Atkinson EJ, et al. Proton Pump Inhibitors and the Risk for Fracture at Specific Sites: Data Mining of the FDA Adverse Event Reporting System. Sci Rep.2017 Jul 17;7(1):5527
23. Yu LY, Sun LN, Zhang XH, Li YQ, Yu L, Yuan ZQ, et al. A Review of the Novel Application and Potential Adverse Effects of Proton Pump Inhibitors. Adv Ther.2017 May;34(5):1070-1086
24. Lambert AA, Lam JO, Paik JJ, Ugarte-Gil C, Drummond MB, Crowell TA. Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. PLoS One.2015;10:1-18.
25. Daniell HW. Acid suppressing therapy as a risk factor for Candida esophagitis. Dis Esophagus.2016;29:479-483
26. González-Alonso R, González-García M, Albillos-Martínez A. Fisiopatología de la translocación y la peritonitis bacteriana espontánea en la cirrosis. Gastroenterol Hepatol.2007; 30(2): 78-84
27. Hart E, Dunn TE, Feuerstein S, Jacobs DM. Proton Pump Inhibitors and Risk of Acute and Chronic Kidney Disease: A Retrospective Cohort Study. Pharmacotherapy.2019;39: 443-453.
28. M Michael Wolfe, MD. Proton pump inhibitors: Overview of use and adverse effects in the treatment of acid related disorders. 2020. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
29. Survey of medications used by HIV-infected patients that affect gastrointestinal (GI) acidity and potential for negative drug interactions with HAART [abst 206]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, UK, 14-18 November 2005.

30. Pharmacokinetic effect of omeprazole on atazanavir co-administered with ritonavir in healthy subjects [abst 658]. 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, MA, February 22-25, 2005
31. Schiller D, Maieron A, Schöfl R, Donnerer J. Drug fever due to a single dose of pantoprazole. *Pharmacology*.2014; 94(1-2):78-79.
32. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2008; 69:338-341.
33. Zlabek JA, Anderson CG. Lansoprazole-Induced Thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*.2002; 36:809-811.
34. Wiciński M, Węclewicz MM, Miętkiewicz M, Malinowski B, Grześk E, Klonowska J. Potential mechanisms of hematological adverse drug reactions in patients receiving clozapine in combination with proton pump inhibitors. *J Psychiatr Pract*. 2017; 23:114-120.
35. Clark DWJ, Strandell J. Myopathy including polymyositis: A likely class adverse effect of proton pump inhibitors? *Eur J Clin Pharmacol*.2006; 62:473-479.
36. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, Górski K, Adamkiewicz D, Chojnacki G, et al. Possible effects of proton pump inhibitors on hearing loss development. *Biomed Res Int*.2019;2019:4853695.
37. Fumery M, Kohut M, Gower-Rousseau C, Duhamel A, Brazier F, Thelu F, et al. Incidence, Clinical Presentation, and Associated Factors of Microscopic Colitis in Northern France: A Population-Based Study. *Dig Dis Sci*.2017;62:1571-1579
38. Lee SW, Ha EK, Yenova AÖ, Moon SY, Kim SY, Koh HY, et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*.2020;gutjnl-2020-322248.
39. Roman S, Pandolfino JE, Woodland P, Sifrim D, Lenglinger J. Testing for gastroesophageal reflux in the 21st century: Testing for gastro-esophageal reflux in the 21st century. *Ann N Y Acad Sci*.2011;1232(1):358-64.
40. Saldarriaga Galarza RR. Factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento del reflujo gastroesofágico [trabajo fin de Carrera en Internet]. Ecuador: Universidad de Guayaquil;2018-2019

41. Sifrim D, Fornari F. Esophageal impedance-pH monitoring. *Dig Liver Dis.*2008;40(3):161-6.
42. Lee SP, Sung I-K, Kim JH, Lee S-Y, Park HS, Shim CS. The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *J Neurogastroenterol Motil.*2015;21(2):273-82.
43. Choi JM, Yang JI, Kang SJ, Han YM, Lee J, Lee C, et al. Association between anxiety and depression and gastroesophageal reflux disease: Results from a large cross-sectional study. *J Neurogastroenterol Motil.*2018;24(4):593-602.
44. Konturek PC, Brzozowski T, Konturek SJ. Stress and the gut: pathophysiology, clinical consequences, diagnostic approach and treatment options. *J Physiol Pharmacol.*2011; 62(6): 591-9.
45. Jansson C, Nordenstedt H, Wallander MA, Johansson S, Johnsen R et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.*2007;26:683-691.
46. Yang XJ, Jiang HM, Hou XH, Song J. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life. *World J Gastroenterol.*2015 Apr 14;21(14):4302-9.
47. Kessing BF, Bredenoord AJ, Saleh CM, Smout AJ. Effects of anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.*2015;13:1089-1095.
48. Oh J-H, Kim T-S, Choi M-G, Lee H, Jeon E-J, Choi S-W, et al. Relationship between psychological factors and quality of life in subtypes of gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver.*2009;3(4):259-65.
49. Farré R, De Vos R, Geboes K, Verbecke K, Vanden Berghe P, Depoortere I, et al. Critical role of stress in increased oesophageal mucosa permeability and dilated intercellular spaces. *Gut.*2007;56(9):1191-7.
50. Park SW, Lee H, Lee HJ, Park JC, Shin SK, Lee SK, et al. Low-dose amitriptyline combined with proton pump inhibitor for functional chest pain. *World J Gastroenterol.*2013;19(30):4958-65.

51. El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies: Systematic review: persistent GERD symptoms on PPI therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720-37.
52. Beck, A. T. y Steer, R. A. (2011). Manual. BAI. Inventario de Ansiedad de Beck (Adaptación española de Sanz, J.). Madrid: Pearson Educación.
53. Jokelainen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, Härkönen P, Jurvelin H, Suija K. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults. *Scand J Prim Health Care.* 2019;37(3):353-7.
54. Paré P, Meyer F, Armstrong D, Pyzyk M, Pericak D, Goeree R. Validation of the GSFQ, a self-administered symptom frequency questionnaire for patients with gastroesophageal reflux disease. *Can J Gastroenterol.* 2003;17(5):307-12.
55. Ruiz Díaz MA, Suárez Parga JM, Pardo Merino A, García Vargas M, Pascual Renedo V. Adaptación cultural al español y validación de la escala GSFQ (Gastrointestinal Short Form Questionnaire) [Cultural adaptation to Spanish and validation of the Gastrointestinal Short Form Questionnaire]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(1):9-21.

## 7. ANEXOS

### 7.1 ANEXO I

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del ensayo:

Yo: \_\_\_\_\_

-He leído la hoja de información que se me ha entregado.

-He podido hacer preguntas sobre el estudio.

-He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Fecha

Fecha

Recibirá una copia de esta hoja de información al paciente y documento de consentimiento informado.

## 7.2 ANEXO II

### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Nombre del Investigador Principal: \_\_\_\_\_

Datos de contacto: \_\_\_\_\_

Centro: \_\_\_\_\_

Servicio: \_\_\_\_\_

Título del ensayo: \_\_\_\_\_

#### INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un ensayo clínico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación. Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este ensayo. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del ensayo. Los datos recogidos para el ensayo estarán identificados mediante un código y sólo el investigador principal del ensayo clínico o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a personas.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y

apellidos, iniciales, dirección, número de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al Investigador principal del ensayo clínico, colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.



### 7.3 ANEXO III

Cuestionario gastrointestinal corto (GSFQ)					
Instrucciones: Responda a cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro de alguna de las respuestas, indique la que le parezca más adecuada.					
Estas preguntas se refieren a cómo le han afectado sus problemas de estómago en la última semana:					
Durante la última semana, ¿cuánto tiempo	Todo el tiempo	La mayor parte del tiempo	A veces	Pocas veces	Nunca
1. ha tenido dolor o molestias en el abdomen superior como: ardor (quemazón) de estómago, eructos-regurgitación o sensación de hinchazón?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ha tenido dolor o molestias en la zona del esternón como: ardor, sensación de nudo o sensación de atasco?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ha tenido que limitar una comida normal o la elección de la comida o la bebida debido a sus problemas digestivos?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. experimentó una sensación de ardor creciente que asciende por detrás del esternón (quemazón)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Durante la última semana, ¿se han visto afectadas sus actividades diarias normales por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántos días de la última semana se han visto afectados?			____ (días)
6. En la última semana, ¿se ha visto afectado su sueño por ardor de estómago o ardor detrás del esternón?	<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí →	En caso afirmativo, ¿cuántas noches de la última semana se han visto afectadas?			____ (noches)

## 7.4 ANEXO IV

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

<b>Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)</b>				
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

## 7.5 ANEXO V

### Escala de Autoevaluación para la Depresión de Zung (SDS)

Por favor lea cada enunciado y decida con que frecuencia el enunciado describe la forma en que usted se ha sentido en los últimos días.

Por favor marque (✓) la columna adecuada.	Poco tiempo	Algo del tiempo	Una buena parte del tiempo	La mayor parte del tiempo
1. Me siento decaído y triste.				
2. Por la mañana es cuando me siento mejor.				
3. Siento ganas de llorar o irrumo en llanto.				
4. Tengo problemas para dormir por la noche.				
5. Como la misma cantidad de siempre.				
6. Todavía disfruto el sexo.				
7. He notado que estoy perdiendo peso.				
8. Tengo problemas de estreñimiento.				
9. Mi corazón late más rápido de lo normal.				
10. Me canso sin razón alguna.				
11. Mi mente está tan clara como siempre.				
12. Me es fácil hacer lo que siempre hacía.				
13. Me siento agitado y no puedo estar quieto.				
14. Siento esperanza en el futuro.				
15. Estoy más irritable de lo normal.				
16. Me es fácil tomar decisiones.				
17. Siento que soy útil y me necesitan.				
18. Mi vida es bastante plena.				
19. Siento que los demás estarían mejor si yo muriera.				
20. Todavía disfruto de las cosas que disfrutaba antes.				

## 7.6 ANEXO VI

### ESCALA GRAFFAR

<b>Profesión del jefe del hogar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profesión universitaria.</li> <li>2. Profesión técnica y superior o medianos comerciantes o productores.</li> <li>3. Empleados sin profesión universitaria. Bachiller técnico, pequeños comerciantes o productores propietarios.</li> <li>4. Obreros especializados, parte de los trabajadores del sector informal de la economía (que no posean título profesional).</li> <li>5. Obreros no especializados y otra parte del sector informal de la economía</li> </ol>
<b>Nivel de instrucción de la esposa(o) o cónyuge</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Enseñanza universitaria o su equivalente.</li> <li>2. Enseñanza secundaria completa.</li> <li>3. Enseñanza secundaria incompleta.</li> <li>4. Enseñanza primaria o alfabeta (con algún grado de instrucción primaria).</li> <li>5. Analfabetas.</li> </ol>
<b>Principal fuente de ingreso del hogar</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Fortuna heredada o adquirida.</li> <li>2. Ganancias, beneficios, honorarios profesionales.</li> <li>3. Sueldo Mensual.</li> <li>4. Salario semanal, por día. Entrada a destajo.</li> <li>5. Donaciones de origen público o privado</li> </ol>
<b>Condiciones de alojamiento</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Vivienda con óptimas condiciones sanitarias y ambientes de gran lujo y grandes espacios.</li> <li>2. Vivienda con óptimas condiciones sanitarias en ambientes con lujo, sin exceso y suficientes espacios.</li> <li>3. Vivienda con buenas condiciones sanitarias en espacios reducidos o no, pero siempre menores que en las viviendas 1 y 2.</li> <li>4. Vivienda con ambientes espaciosos o reducidos y/o con deficiencias en algunas condiciones sanitarias.</li> <li>5. Rancho o vivienda con espacios insuficientes y condiciones sanitarias marcadamente inadecuadas</li> </ol>

TOTAL	ESTRATO SOCIAL
4-6	I
7-9	II
10-12	III
13-16	IV
17-20	V